Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. Hans Frhr. v. Kreß

Die Beeinflussung der Leberfunktion und -morphologie durch die Chemotherapie bei Haemoblastosen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Paul Georg Staeuber
aus Seelow

1961

Richard Hoffmann, Berlin-Charlottenburg, Windscheidstraße 25

Dekan: Professor Dr. med., Dr. med. dent. Ewald Harndt
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Heinrich Gerhartz
Korreferent: Professor Dr. med. Dr. med. h. c. Hans Frhr. v. Kreß

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27. November 1961

Deutsches Archiv für klinische Medizin 207, 300—328 (1961)

Aus der Hämatologischen Abt. (Leiter: Priv.-Doz. Dr. H. Gerhartz) der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. H. Frhr. v. Kress)

Die Beeinflussung der Leberfunktion und -morphologie durch die Chemotherapie bei Hämoblastosen

Von

Paul Georg Staeuber

Mit 13 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. März 1961)

Mit der breiten klinischen Anwendung der Cytostatica sowohl bei Hämoblastosen als auch bei den verschiedensten Neoplasien wurde die Frage bedeutsam, inwieweit die cytostatische Therapie über ihren proliferationshemmenden Effekt hinaus auf Grund ihres intensiven Eingriffes in den Eiweißstoffwechsel auch zu degenerativen Zellschädigungen — insbesondere am Plasmaeiweiß — zu führen vermag. Powers u. Pomery konnten nachweisen, daß die alkylierenden Substanzen im Gegensatz zu den ionisierenden Strahlen erst nach Permeation in die Zellen hinein wirksam werden und somit die randnahen Zonen des Plasmas stärker schädigen als den Zellkern[70]. Hieraus wäre zu vermuten, daß die cytostatische Therapie auch mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Plasmaeiweißsynthese einhergeht. Derartige Schädigungen aber müßten sich angesichts des lebhaften Eiweißstoffwechsels der Leberepithelien besonders auch an der Leber funktionell und morphologisch manifestieren.

Bei den Hämoblastosen ergeben sich jedoch Schwierigkeiten in der Beurteilung von Leberveränderungen durch die stets mehr oder minder ausgeprägte Miterkrankung des Organs, sei es — wie bei Lymphogranulomatosen und Retothelsarkomen — durch lokale Störungen der Blutversorgung und des Galleabflusses infolge von Metastasen oder sei es — wie bei den Leukämien — durch intra- oder interlobuläre Infiltrationen. Weitere Bewertungsschwierigkeiten entstehen aus der gesteigerten Exposition für interkurrente Serumhepatitiden infolge der sich meist über mehrere Jahre hinziehenden Diagnostik und Therapie. Um einen Einblick in die unter der Chemotherapie möglicherweise veränderten Leistungen des Leberparenchyms bei Hämoblastosen zu erhalten, führten wir mit klinischen, funktionellen und morphologischen Methoden vergleichende Untersuchungen bei 291 Hämoblastosen durch.

Methodik

Um eine Verwischung der durch die jeweilige Grundkrankheit selbst bedingten Symptomatik durch interkurrente Hepatitiden, cholostatische Leberschädigungen oder Hämolysen zu vermeiden, unterteilten wir die im Verlauf der letzten 8 Jahre an der hiesigen Klinik cytostatisch angegangenen Hämoblastosen in

I. Fälle, bei denen kein Ikterus und klinisch kein Anhalt für eine Leberparenchymschädigung gegeben waren, und

II. Fälle mit dem Leitsymptom Ikterus.

Während bei der letzten Gruppe mehr Wert auf die kasuistische Einzeldarstellung zu legen war, konnten bei der ersteren zusammengefaßt alle klinischen Angaben statistisch ausgewertet werden:

1. Befunde vor Beginn der cytostatischen Therapie, wobei alle Fälle, die eine Röntgenbestrahlung innerhalb der zurückliegenden 6 Monate erhalten hatten, unberücksichtigt blieben;

2. Befunde unter der cytostatischen Therapie, wobei bei den leukämischen Formen der chronischen Lymphadenosen und Myelosen unterschieden wurde zwischen

a) Befunden nach einer initialen Stoßtherapie, bei der durch eine hohe subtoxische Dosierung eine weitreichende klinische Remission mit einem Leukocytenabfall unter 10000 erzielt worden war, so daß die Chemotherapie vorübergehend ausgesetzt werden konnte.

b) Befunden unter der cytostatischen Dauertherapie mit kontinuierlich oder intermittierend angewandten Dosen.

Obwohl die Wirkung der Cytostatica auf Grund ihrer Kumulationskraft noch nach ihrem Absetzen nachzuklingen vermag, erschien es berechtigt, Befunde, bei denen die letzte cytostatische Gabe länger als 4 Wochen zurücklag, wieder als Ausgangswert gelten zu lassen.

Tabelle 1. *Mittelwerte ($\bar{x}$) aus den Elektrophoresen 100 Gesunder.* $s\pm$ = Standardabweichung

	$\bar{x}$	$s\pm$
Albumine	57,3%	3,085
α_1-Globuline	4,0%	1,091
α_2-Globuline	8,6%	1,8
β-Globuline	13,3%	1,819
γ-Globuline	16,8%	2,669

3. Als präfinale Werte wurden Befunde angesehen, die maximal 1 Monat vor dem Tode erhoben waren.

Zur Beurteilung der Leberfunktion erschien es notwendig, neben den Serumlabilitätsreaktionen auch andere Laboratoriumsteste hinzuzuziehen, wobei zur Ausführung kamen: Die Blutsenkungsreaktion, die Bestimmung des Gesamteiweißes im Serum, die Mancke-Sommer-Reaktion, die Cadmium-Sulfat-Reaktion, das Weltmannsche Koagulationsband, der Thymoltrübungstest und die Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick-Test), ferner die Papierelektrophorese am hängenden Streifen in der Anordnung nach Wunderly (Auftragung von jeweils 2 mg Protein; Puffer p_H 8,8; 6,5 mA; 110 V) nach Färbung mit Bromphenolblau. Die „Normal"-Elektrophorese von 100 Gesunden ergab hierbei die in Tabelle 1 angegebenen Mittelwerte. Beim Vergleich dieser „Normal"-Elektrophorese mit denen des bearbeiteten Krankengutes wurde die ermittelte Differenz der einzelnen Fraktionen statistisch auf ihre Signifikanz geprüft. Die Wahrscheinlichkeit P wurde aus den Statistical Tables von Fisher u. Yates entnommen. War P unter 0,05, so wurde der Unterschied als signifikant angesehen.

Des weiteren wurden im Bedarfsfalle auch das direkte und indirekte Serumbilirubin und das Serumeisen bestimmt, sowie der Bromsulphaleintest und die Galaktosebelastungsprobe durchgeführt. Morphologisch konnten von 41 Fällen

mit Ikterus 30 Fälle pathologisch-anatomisch und histologisch auf Grund der später erfolgten Obduktion bewertet werden. Bei zwölf Fällen war bereits während des Krankheitsverlaufs eine Laparoskopie mit Leberpunktion erfolgt.

Ergebnisse

I. Fälle ohne Ikterus und ohne klinischen Anhalt für eine Leberparenchymschädigung:

1. *Akute Leukosen.* Die Serumeiweißveränderungen bei akuten Leukosen haben eine unterschiedliche Bewertung erfahren. Im Beginn der Erkrankung wurden zumeist normale Elektrophorese-Diagramme ge-

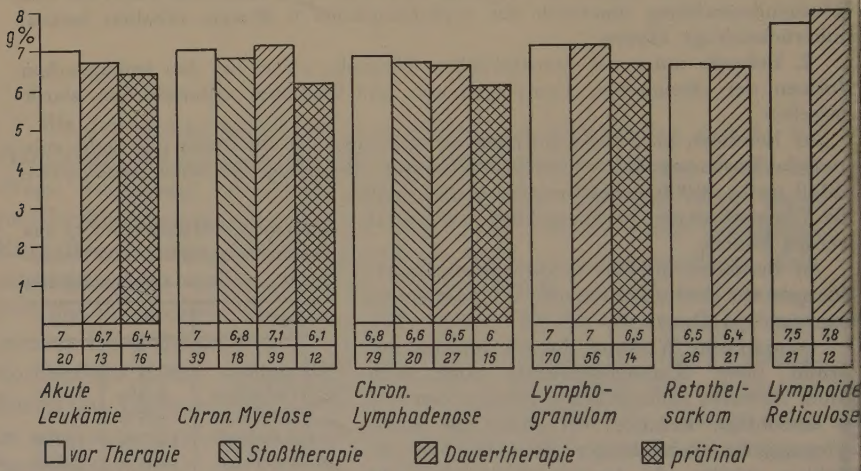

Abb. 1. Mittelwerte (obere Zahlenreihe) des Gesamteiweißgehalts im Serum bei den verschiedenen Hämoblastosen, errechnet aus der Anzahl der Bestimmungen (untere Zahlenreihe)

sehen[68, 77], die sich im weiteren Verlauf jedoch zu einer wechselnd intensiven, meist aber geringen Dysproteinämie[46] mit relativer Zunahme vorwiegend der α- und geringer auch der β-Globuline zu Lasten der Albumine entwickelten[19, 31, 42, 49, 71, 72, 75, 77, 84, 86, 89]. Gelegentlich wurden stärkere α-Hyperglobulinämien beobachtet[10, 31, 49, 58, 71], die dann mit einer Minderung der γ-Globuline verbunden waren[31]. Im wesentlichen erwies sich die Elektrophorese weniger durch Temperaturen und Komplikationen bestimmt, als vielmehr durch die Grundkrankheit selbst. Doch kam es bei Komplikationen, wie interkurrenten Pneumonien und exacerbierten Tuberkulosen häufiger zu einer γ-Globulinvermehrung[58, 77], der eine Hyperplasie der Plasmazellen im Knochenmark parallel ging[3]. Eine zunehmende α-Hyperglobulinämie wurde als prognostisch ungünstig betrachtet[71].

Bei den eigenen Untersuchungen wurden 36 akute Leukämien, darunter 27 Paramyeloblasten- und neun Promyelocyten-Leukämien gemeinsam statistisch ausgewertet: Das Serumgesamteiweiß (Abb. 1)

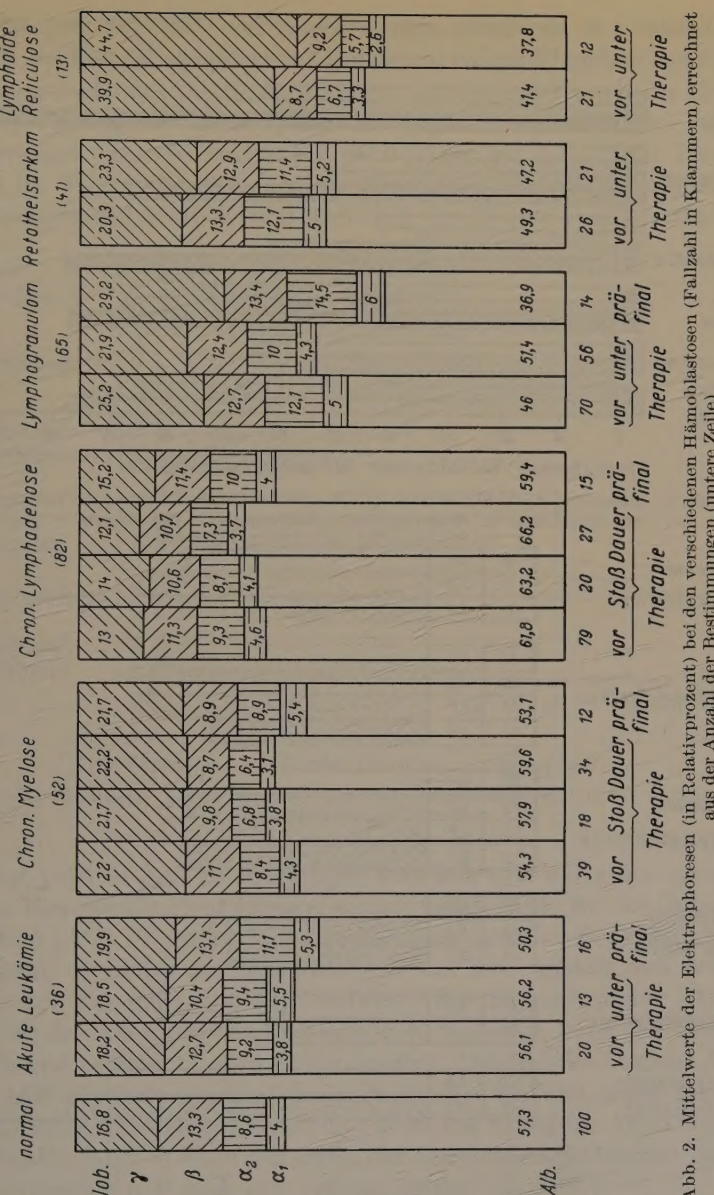

Abb. 2. Mittelwerte der Elektrophoresen (in Relativprozent) bei den verschiedenen Hämoblastosen (Fallzahl in Klammern) errechnet aus der Anzahl der Bestimmungen (untere Zeile)

wies zu Beginn der klinischen Beobachtungszeit einen mittleren Wert von 7 g-% auf, der sich präfinal auf 6,4 g-% verminderte. Dieser Abfall war auch durch die Chemotherapie nicht aufzuhalten. Wenn er relativ gering blieb, so erklärte sich dies aus der Kürze der Krankheitsdauer und den zahlreichen Bluttransfusionen. Elektrophoretisch (Abb. 2)

war bereits vor Einleitung der cytostatischen Therapie eine geringe relative γ- und α_2-Globulinvermehrung nachweisbar, die präfinal weiter

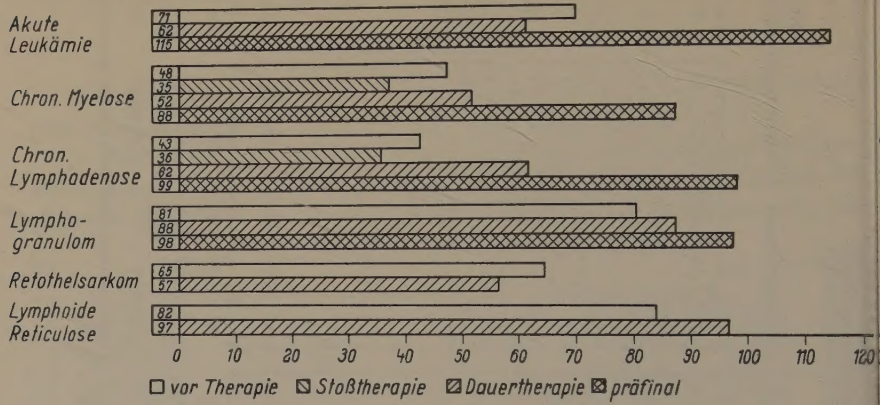

Abb. 3. Mittelwert des 2 Std-Wertes der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei verschiedenen Hämoblastosen (Zahlenreihe = Mittelwerte

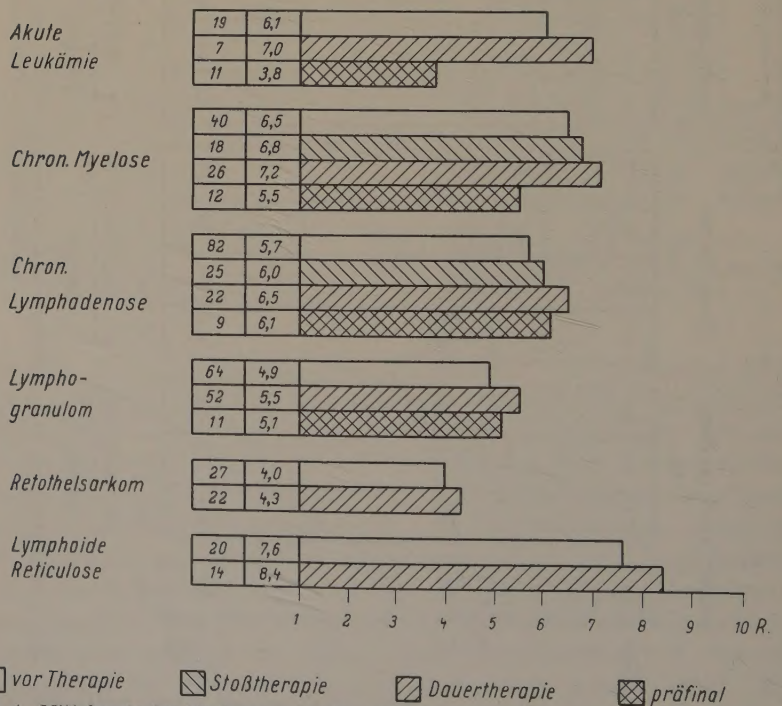

Abb. 4. Mittelwerte des Weltmannschen Koagulationsbandes (zweite Zahlenreihe); Anzahl der Bestimmungen erste Zahlenreihe

anstieg und auch auf die übrigen Globulinfraktionen übergriff. Durch die cytostatische Therapie konnte der Anstieg der γ- und α_2-Globuline

über längere Zeit hinausgeschoben werden, doch kam es zu einer deutlichen, statistisch signifikanten Minderung der β-Globuline. Die Blutsenkungsreaktion (Abb. 3) (2 Std-Wert) minderte sich unter der Chemotherapie gering von zuvor 71 auf 62, um dann präfinal wieder auf 115 anzusteigen. Das Weltmann-KB (Abb. 4) lag mit 6,1 vor der Therapie noch im Bereich der Norm, erfuhr im weiteren Krankheitsverlauf aber eine zunehmend deutliche und statistisch signifikante Linksverschiebung

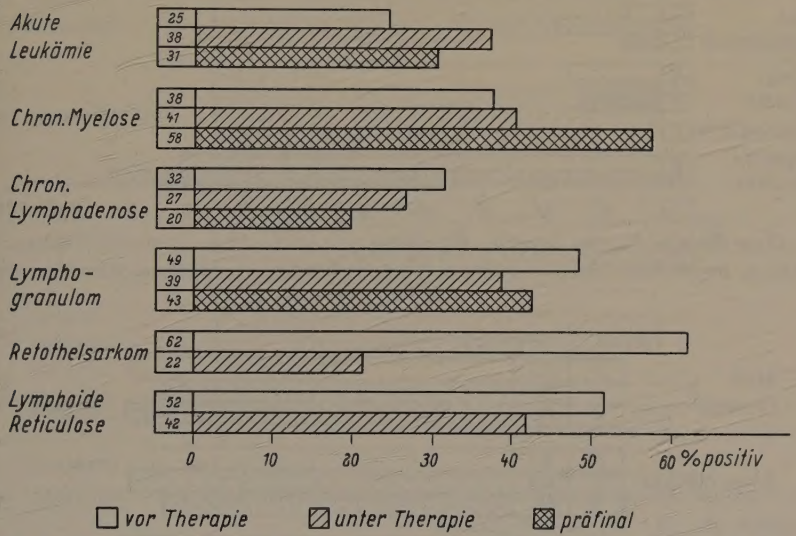

Abb. 5. Prozentualer Anteil der positiven Cadmiumfällungsreaktion bei verschiedenen Hämoblastosen (Mittelwert)

bis auf präfinal 3,8. Dem entgegen verschob sich unter der cytostatischen Therapie die Flockungsgrenze nach rechts (7,0). Bei der Cadmiumreaktion (Abb. 5) war in 25% der Fälle eine positive Reaktion zu verzeichnen, die unter der Chemotherapie auf 38% anstieg und präfinal noch eine Zunahme von 31% aufwies. Die Thymoltrübung (Abb. 6) war vor der cytostatischen Therapie in 10% positiv, unter der Therapie in 8% und präfinal in allen Fällen negativ. Die Mancke-Sommer-Reaktion (Abb. 7) blieb gewöhnlich im Normalbereich und zeigte nur vereinzelt einen deutlich pathologischen Wert um 40 mg-%. Die Thromboplastinzeit (Abb. 8) hielt sich unter der Chemotherapie längere Zeit im Normalbereich und sank erst präfinal stärker ab (56%).

Bei den akuten Leukosen ergibt sich somit erst präfinal ein der akuten Entzündung entsprechender Konstellationstyp[19, 58, 89]. Wenn gelegentlich unter Cortison[77] oder ACTH[54] eine Besserung der Elektrophorese-Fraktionen gefunden wurde, so sahen wir unter der cytostatischen Therapie jedoch keine eindeutige Besserung[31, 85]. Auffällig war

hingegen eine deutliche Normalisierung des Weltmann-KB unter der Chemotherapie. Auch hielt sich die Thromboplastinzeit längere Zeit im normalen Bereich.

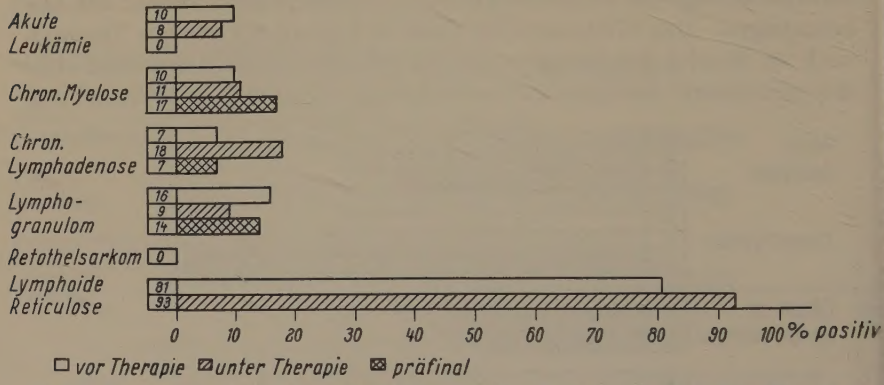

Abb. 6. Prozentualer Anteil der positiven Thymoltrübung bei verschiedenen Hämoblastosen (Mittelwert)

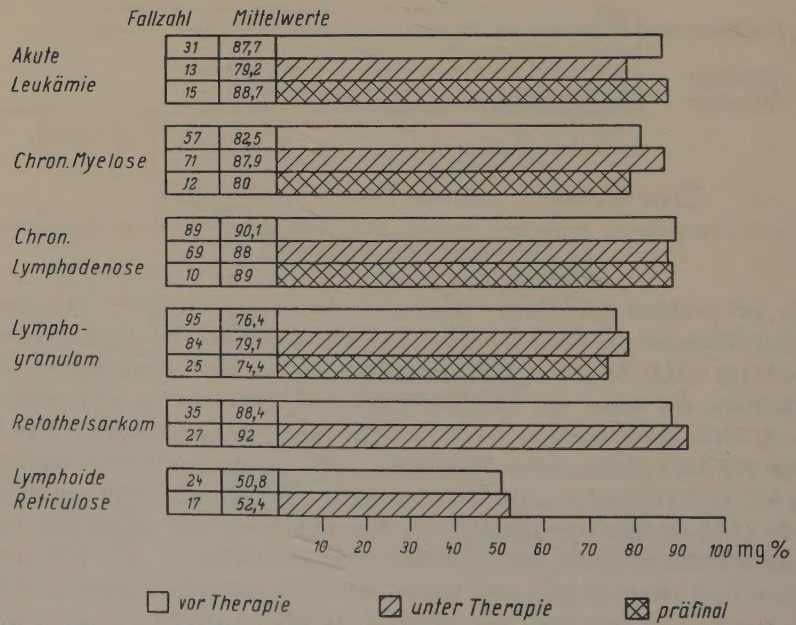

Abb. 7. Mittelwerte der Mancke-Sommer-Reaktion (zweite Zahlenreihe) bei verschiedenen Hämoblastosen; Anzahl der Bestimmungen erste Zahlenreihe

2. *Chronische Myelosen* blieben elektrophoretisch wenig auffällig. Zumeist wurde eine leichte heterogene γ-Hyperglobulinämie mit entsprechender Abnahme der Albumine bei uncharakteristischem Verhalten

der übrigen Globuline beobachtet[10, 31, 46, 49, 72, 75, 84], zuweilen auch eine Minderung der α- und β-Globuline[60, 71]. Bei Myeloblastenschüben[68] wie auch bei stärkerer Beteiligung von Milz und Leber[89] kommt es zu einer stärkeren γ-Globulinvermehrung. Mit progredientem Krankheitsverlauf vermindert sich das Gesamteiweiß[31].

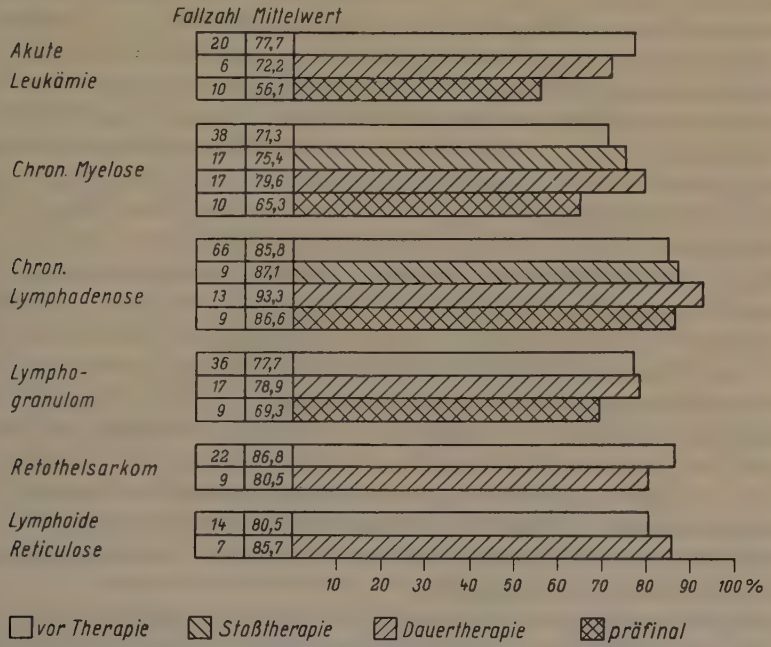

Abb. 8. Mittelwerte der Thromboplastinzeit (zweite Zahlenreihe); Anzahl der Bestimmungen erste Zahlenreihe

Die eigene statistische Auswertung von 52 chronischen myeloischen Leukämien ergab: Das Serumgesamteiweiß lag vor der Therapie mit 7 g-% an der unteren Grenze der Norm und verminderte sich unter der Stoßtherapie angedeutet, normalisierte sich jedoch unter der Dauertherapie völlig. Erst präfinal setzte eine stärkere Minderung ein (6,1 g-%). Elektrophoretisch zeigte sich vor der cytostatischen Behandlung eine statistisch signifikante γ-Hyperglobulinämie und β-Hypoglobulinämie. Präfinal war eine Zunahme der α-Globuline zu verzeichnen, besonders der α_1-Globuline, während die β-Globuline weiter absanken. Unter der cytostatischen Therapie — besonders unter der Dauertherapie — kam es zu einer intensiven signifikanten Verminderungen der α- und β-Globuline, während sich die γ-Globulinfraktion während des ganzen Krankheitsverlaufs im wesentlichen konstant verhielt. Der Albuminanteil erfuhr dabei entsprechend der Globulinver-

minderung eine deutliche Zunahme. Die Blutsenkungsreaktion war vor der Chemotherapie mit 48 stark beschleunigt; sie besserte sich unter der Stoßtherapie vorübergehend deutlich, stieg jedoch bereits unter der Dauertherapie weiter an und erreichte präfinal Werte um 88. Während das Weltmann-KB vor der cytostatischen Behandlung noch im Normalbereich (6,5) lag, kam es unter der Chemotherapie zu einer geringen Rechtsverschiebung (7,2), hingegen präfinal zu einer deutlichen pathologischen Linksverschiebung (5,5), wenn auch nicht so extrem wie bei den akuten Leukämien. Wir fanden die Cadmiumreaktion vor und unter der Dauertherapie in etwa 40% der Fälle positiv und die Thymolreaktion in 10—11%. Präfinal ergab sich eine positive Cadmiumreaktion in 58% und eine positive Thymoltrübung in 17% der Fälle. Die Mancke-Sommer-Reaktion lag vor der Chemotherapie und ebenso präfinal an der unteren Normgrenze; unter der Behandlung wurde eine Tendenz zur Normalisierung deutlich. Auch bei der Thromboplastinzeit ergab sich unter der Chemotherapie eine deutliche Besserung, während zuvor und besonders präfinal deutlich pathologische Werte vorlagen.

Die Serumlabilitätsreaktionen chronischer Myelosen entsprachen demnach im wesentlichen dem Typ der diffusen Leberparenchymschädigungen[31, 46, 49, 81, 89]. Die Intensität des Konstellationstyps ging jedoch nicht der leukämischen Infiltration der Leber parallel. Zwangloser erklärten sich die Serumeiweißverschiebungen aus der bei den chronischen Myelosen zumeist nachweisbaren Begleitretikulose, die durch Wucherungen der lymphoiden und plasmacellulären Reticulumzellen im Knochenmark charakterisiert ist.

3. *Chronische Lymphadenosen.* Vielfach angestellte Untersuchungen über die quantitativen Serumeiweißverschiebungen bei chronischen Lymphadenosen haben charakteristische signifikante Veränderungen nicht zutage treten lassen[19, 31, 49, 75, 81, 84]. Gelegentlich ergab sich eine leichte γ- oder auch α_2- und β-Hyperglobulinämie[6, 42, 60, 68, 71, 72]. Eine Parallele zwischen der Progredienz des Krankheitsbildes und den Eiweißveränderungen war nicht zu erkennen[44].

Die eigenen Untersuchungen von 82 chronischen Lymphadenosen ergaben am Serumgesamteiweiß einen fortlaufenden Abfall von 6,8 g-% auf präfinal 6 g-%, der auch durch die Chemotherapie unbeeinflußt blieb. Elektrophoretisch zeigte sich vor der Therapie im Vergleich zur Normalelektrophorese eine signifikante β- und γ-Globulinverminderung bei Zunahme der α-Globuline. Während präfinal lediglich eine β-Globulinverminderung signifikant erschien, war unter der cytostatischen Therapie, besonders unter der Dauertherapie, eine alle Fraktionen einschließende Globulinverminderung deutlich. Die Senkungsreaktion vermittelte Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf insofern, als sie mit Progredienz der Erkrankung eine stärkere Beschleunigung erfuhr (von

43 auf 99), wobei unter der cytostatischen Stoßtherapie eine deutliche Besserung sichtbar wurde (36). Das Weltmann-KB war vor der Therapie nach links (5,7) verschoben, normalisierte sich aber unter der Chemotherapie (6,5), ein Vorgang, der auch präfinal (6,1) noch nachweisbar blieb. Die Cadmiumreaktion war vor der cytostatischen Behandlung in 32% der Fälle positiv, jedoch präfinal nur noch in 20%. Unter der cytostatischen Stoßtherapie stieg die Zahl der positiven Fälle weiter an. Die Thymoltrübung war vor der Chemotherapie, unter der Stoßtherapie, wie ebenso präfinal nur in 7—8% positiv, unter der Dauertherapie hingegen in 18%. Die Mancke-Sommer-Reaktion blieb durchweg im normalen Schwankungsbereich. Die Thromboplastinzeit lag vor wie unter der Therapie und präfinal im Normalbereich. Lediglich präfinal fanden sich 30% der untersuchten Fälle an der unteren Normgrenze.

Die Wuhrmannschen Konstellationstypen waren bei den chronischen Lymphadenosen nicht anwendbar[6, 31]. Die Serumlabilitätsreaktionen blieben für den Krankheitsverlauf wenig aufschlußreich. Im Gegensatz zu einigen Autoren[71, 75], die unter einer TEM-Therapie keine Änderung der Elektrophoresekonstellation gesehen hatten, sahen wir in Übereinstimmung mit Gerhartz u. Kessel nach TEM eine Abnahme aller Globulinfraktionen zugunsten der Albumine. Die finalen Elektrophoresen wiesen dementgegen neben einer deutlichen relativen α_2-Vermehrung auch eine Zunahme der β- und γ-Globuline auf[31].

Besonderes Interesse beanspruchten vereinzelte Fälle mit einer γ-Hypoglobulinämie, wie sie bei den chronischen Lymphadenosen häufiger als bei anderen Hämoblastosen zu beobachten sind[8, 11, 19, 47, 49, 68, 81, 89]. Ihre Deutung als Folge einer Verdrängung der Plasmazellen oder des RES durch leukämische Infiltrate[47] ließ sich angesichts fehlender Relationen zur Intensität der lymphatischen Knochenmarksmetaplasie oder zur Leukocytenzahl nicht halten[84]. Unter der Chemotherapie wurde gelegentlich eine Tendenz zur Normalisierung der primären γ-Hypoglobulinämie beobachtet[44]. Hypoglobulinämien waren vereinzelt auch bei chronischen Myelosen[13, 31], bei akuten Leukosen[31] sowie bei Lymphogranulomatosen[2, 44] zu beobachten.

Unter unseren chronischen Lymphadenosen hebt sich eine Gruppe von sieben Fällen ab, die eine homogene γ-Globulinvermehrung nach Art einer sog. M-Gradienten als Ausdruck einer Paraproteinämie[72] aufwiesen. Ähnliche Fälle sind verschiedentlich beschrieben worden[6, 31, 42, 44]. Klinisch-morphologisch waren diese meist aleukämisch oder subleukämisch verlaufenen Krankheitsfälle den lymphoiden Retikulosen zuzuordnen. Sie erwiesen sich vom typischen Bild der Lymphadenose auf Grund morphologischer Merkmale allein nicht immer sicher abgrenzbar, wenn auch zumeist bereits cytologische und morphologische Differenzierungsmöglichkeiten auf Grund des Blut- und Knochenmarks-

ausstriches gegeben waren. Erst mit der Einführung der elektrophoretischen Methode erfuhr das Krankheitsbild der lymphoiden Retikulose durch den Nachweis der Paraproteinämie eine klarere Abgrenzung und Charakterisierung. Bei den lymphoiden Retikulosen dürfte es sich demnach um ein einheitliches zellspezifisches Krankheitsgeschehen handeln, das durch die leukotische Proliferation eiweißproduzierender lymphoider Reticulumzellen bedingt wird und auf einer generalisierten primären retikulo-histiocytären Systemerkrankung beruht[23, 26, 31]. Bei den Leukosen ist eine Mitbeteiligung des Reticulumzellsystems keineswegs selten[5]. Auch hierbei kann es gelegentlich zu extremen Globulinvermehrungen kommen. In solchen Fällen werden stets entsprechend auch plasmacelluläre oder lymphoide Reticulumzellhyperplasien beobachtet, die jedoch nicht ein Ausmaß wie bei den lymphoiden Retikulosen erreichen[31].

4. *Lymphogranulomatosen.* Bei den Lymphogranulomatosen hebt sich kennzeichnend eine α- und γ-Hyperglobulinämie als Ausdruck des progredienten Krankheitsverlaufs hervor. Besonders hohe α-Globulinwerte werden bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, beträchtlicher Organbeteiligung und progredientem Leiden beobachtet[1, 6, 33, 50, 60, 68, 74, 87—91]. Dominierend findet sich die Konstellation des allgemeinen Entzündungstyps[89]; erst im späteren und generalisiertem Stadium entwickelt sich der Proliferationstyp als Ausdruck einer starken Beteiligung des RES[31, 44, 55, 60, 68, 89, 90] und im Endstadium der Eiweißmangeltyp[68].

Unsere eigenen Beobachtungen bei 67 Lymphogranulomatosen ließen eine wesentliche Veränderung des Serumgesamteiweißes nicht erkennen. Elektrophoretisch hingegen zeigte sich eine deutliche Dysproteinämie in Gestalt einer signifikanten α_1-, α_2- und γ-Hyperglobulinämie bei entsprechender Albuminverminderung (46%). Sie zeigte unter der Chemotherapie deutlich die Tendenz zur Normalisierung. Besonders deutlich war präfinal eine intensive α- und γ-Hyperglobulinämie bei extremer Albumindepression (37%). Dementgegen blieben die β-Globuline kaum verändert. Die bereits vor der Chemotherapie mit 81 extrem beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit erfuhr auch unter der Therapie noch eine weitere Steigerung (88) und dann besonders präfinal (98). Das primär erheblich linksverschobene (4,9) Weltmann-KB zeigte unter der cytostatischen Therapie eine leichte Besserung (5,5), um dann präfinal (5,1) wieder abzufallen. Die in der Hälfte der Fälle positive Cadmiumreaktion blieb auch unter der Behandlung noch in 39% und ante finem noch in 43% positiv. Die Thymoltrübung war vor der Chemotherapie in 16% und präfinal in 14% positiv, jedoch unter der Chemotherapie nur noch in 9%. Die Mancke-Sommer-Reaktion lag vor der Chemotherapie sowie präfinal bei 75 mg-%, wobei jeweils etwa die Hälfte der Fälle im Normalbereich lagen. Sie erreichte unter der Therapie die untere Grenze

der Norm (79 mg-%). Die Thromboplastinzeit fand sich durchweg nur gering (78%) und erst präfinal stärker (69%) gestört.

Somit entsprach zu Beginn der Erkrankung der Konstellationstyp im wesentlichen dem einer akuten Entzündung. Bei längerer Krankheitsdauer und im präfinalen Stadium entwickelte sich infolge der zunehmenden heterogenen γ-Hyperglobulinämie bei extremer Dysproteinämie der Typ der malignen Tumoren oder der Lebercirrhosen[6, 31, 50, 68, 74, 82, 90]. Die Abgrenzung einer Leberschädigung war angesichts der bereits primären, durch das Grundleiden selbst bestimmten schweren Serumeiweißverschiebungen blutchemisch kaum möglich. Die wenig beeinträchtigte Thromboplastinzeit sprach gegen eine wesentliche Schädigung der Leberfunktion, wenngleich diese im Endstadium der Lymphogranulomatose auf Grund der in der Leber häufig anzutreffenden Mikro- oder Makrometastasen naheliegend wäre. Während die Serumlabilitätsreaktionen präfinal im wesentlichen denen vor der cytostatischen Therapie glichen, zeigte das Elektrophoresediagramm eine zunehmend starke Dysproteinämie mit einer extrem α_2- und γ-Hyperglobulinämie. Unter der cytostatischen Therapie war eine deutliche Tendenz zur Normalisierung der einzelnen Eiweißfraktionen nachweisbar[2, 6, 11, 31, 67, 71, 87, 88]. Auch besserten sich die zuvor pathologischen Serumlabilitätsreaktionen unter der Chemotherapie deutlich.

5. *Retothelsarkome* sind von einer erheblichen Dysproteinämie mit Zunahme der α_2- und γ-Globuline begleitet[31, 50, 71]. Sogenannte Lymphosarkome zeigen durchweg eine heterogene α-Globulinvermehrung[72], wenn diese auch meistens nur geringgradig ausgeprägt ist[68, 84, 89]. Zuweilen findet sich auch eine geringe β-Hyperglobulinämie[6]. Bei zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes kommt es zu einer stärkeren Minderung der Albumine und des Serumgesamteiweißes bei Zunahme aller Globuline[43]. Das eiweißchemische Verhalten der Lymphosarkome entspricht im wesentlichen dem der Lymphadenosen oder dem der Retothelsarkome.

Die eigenen Untersuchungen bei Retothelsarkomen zeigten bereits vor der Chemotherapie eine Minderung des Serumgesamteiweißes auf 6,5 g-%, die auch im Verlauf trotz der cytostatischen Therapie weiterschritt (6,4 g-%). Elektrophoretisch fand sich eine ausgeprägte Dysproteinämie, die schon vor Einleitung einer Therapie, bei einer Albuminminderung auf 49%, in allen Globulinfraktionen eine signifikante Zunahme zeigte — mit Ausnahme der im Normalbereich bleibenden β-Fraktion. Im weiteren Krankheitsverlauf nahm die α_1- und γ-Hyperglobulinämie trotz der cytostatischen Therapie weiter zu, während die α_2-Fraktion unter der Chemotherapie eine Normalisierungstendenz aufwies. Die Blutsenkung war anfangs mit 65 deutlich gesteigert, besserte sich aber unter der Chemotherapie leicht. Auch das mit einem Aus-

gangswert von vier bereits primär extrem verkürzte Weltmann-KB ließ unter der Chemotherapie eine Normalisierungstendenz erkennen, wobei 40% der Fälle den Normalbereich erreichten. Während die Thymoltrübung stets negativ blieb, war die Cadmiumreaktion vor der Therapie in 62% der Fälle positiv, nach der Chemotherapie aber nur noch in 22%. Die Mancke-Sommer-Reaktion lag fast stets im Bereich der Norm. Die Thromboplastinzeit zeigte mit Progredienz der Erkrankung eine geringe Minderung.

Somit entsprechen die Serumeiweißreaktionen im wesentlichen dem Typ der malignen Tumoren. In einzelnen Fällen gelang durch die Chemotherapie eine erhebliche Besserung der Dysproteinämie und der Serumlabilitätsreaktionen.

6. *Lymphoide Retikulosen.* Die eiweißchemischen Untersuchungen trennen die cytologisch-morphologisch schwer zu differenzierenden Retikulosen von den übrigen Leukosen. Klinisch können sie auf Grund ihrer Paraproteinämie in Gestalt der sog. M-Gradienten im Elektrophoresediagramm gegenüber den Lymphadenosen mit ihrem uncharakteristischen Eiweißbild leicht abgegrenzt werden. Von den akuten Leukosen unterscheiden sie sich hämatologisch durch das Fehlen der für sie spezifischen Paramyeloblasten, durch die Beteiligung des gesamten Reticulumzellsystems sowie durch ihren subleukämischen und subakuten bis chronischen Verlauf. Von den reaktiven oder symptomatischen Dysproteinämien, die durchweg mit einer Hypoproteinämie kombiniert sind, heben sie sich durch ihre Hyperproteinämie und plasmocytomartige homologe Paraproteinämie ab. Diese läßt sich durch eine Begleitretikulose nicht ausreichend erklären, sondern muß als echte Leistung der neoplastisch gewucherten, leukämischen Zellen selbst aufgefaßt werden. Demnach handelt es sich letztlich nicht um eine undifferenzierte „Stammzellenleukose", sondern vielmehr um die Wucherung eines differenzierten Zellsystems[23–25, 31, 79]. Innerhalb des reticulären Systems ist die Eiweißbildung nicht nur auf die Plasmazellen beschränkt, sondern auch den lymphoiden Reticulumzellen eigen. Plasmazellen und lymphoide Reticulumzellen entstammen beide dem System der Reticulumzellen, doch haben letztere nicht den geweblichen Entwicklungsstand der Plasmazellen erreicht, was in ihrer Fähigkeit zur leukämischen Ausschwemmung zum Ausdruck kommt[31].

Unsere Untersuchungen bei 13 lymphoiden Retikulosen zeigten einen mittleren Spiegel des Serumgesamteiweiß von 7,5 g-%, der präfinal auf 7,8 g-% weiter anstieg. Elektrophoretisch war bereits vor der Chemotherapie eine Minderung der Albumine auf 41%, aber auch der α- und besonders der β-Globuline deutlich, während die γ-Globuline sich mit 40% extrem vermehrt fanden. Die bereits primäre γ-Hyperglobulinämie nahm auch unter der Chemotherapie weiter zu unter

Minderung der α-Globuline und der Albumine. Auch die Blutsenkungsreaktion erfuhr eine weitere Beschleunigung von 82 auf 97. Dem parallel ging eine starke Rechtsverschiebung (8,4) des Weltmann-KB, wobei präfinal bei der Hälfte aller Patienten die Flockungsgrenze bei 9 lag. Die Cadmiumreaktion war vor Therapiebeginn in 52% der Fälle positiv, späterhin nur noch in 42%. Die Thymoltrübung erwies sich vor der Chemotherapie in 81%, später sogar in 93% positiv. Die Mancke-Sommer-Reaktion blieb gleichbleibend stark pathologisch im Bereich von 30—50 mg-% bei 57% der Fälle. Die Thromboplastinzeit lag vor der Therapie an der unteren Normgrenze und besserte sich unter der Chemotherapie gering.

Obwohl es demnach unter der cytostatischen Therapie zu einer weiteren Steigerung der Hyperproteinämie kam, konnten wir doch bei fünf unserer 13 Fälle eine Besserung der Serumlabilitätsreaktionen und der Thromboplastinzeit feststellen.

Zusammenfassung. Das Serumgesamteiweiß zeigte bei allen Hämoblastosen — mit Ausnahme der lymphoiden Retikulosen — mit zunehmendem Krankheitsverlauf eine Verminderung um durchschnittlich 1 g-%, so daß präfinal Werte um 6,1—6,4 g-% resultierten. Dieser Abfall konnte auch durch die Chemotherapie nicht aufgefangen werden; lediglich bei den chronischen Myelosen war unter der cytostatischen Dauertherapie der Ausgangswert wieder erreichbar; er konnte bei Lymphogranulomatosen im wesentlichen konstant erhalten werden. Bei den akuten Leukosen wurde erst präfinal mit Progredienz des Krankheitsbildes im Elektrophoresediagramm eine wesentliche Dysproteinämie deutlich mit einer signifikanten Vermehrung der α- und β-Globuline. Durch die cytostatische Therapie gelang es zwar, die Minderung der Albumine ebenso wie den Anstieg der α_2- und γ-Globuline über längere Zeit hinauszuschieben, doch erfolgte dies zu Lasten der β-Globulinfraktion, die eine signifikante Minderung erfuhr.

Bei den chronischen Myelosen kam es besonders unter der Dauertherapie zu einer signifikanten Verminderung der α- und β-Globuline, während sich die γ-Globuline während des ganzen Krankheitsverlaufes im wesentlichen konstant verhielten. Der Albuminanteil erfuhr dabei entsprechend der Globulinminderung eine deutliche Zunahme.

Während bei den chronischen Lymphadenosen schon vor der Chemotherapie eine signifikante β- und γ-Globulinverminderung unter Zunahme der α-Globuline vorlag, machte sich unter der cytostatischen Therapie eine alle Fraktionen einschließende Globulinminderung bemerkbar.

Bei den Lymphogranulomatosen fand sich unter der Chemotherapie eine deutliche Tendenz zur Normalisierung, präfinal jedoch wiederum eine signifikante Vermehrung aller Globuline — mit Ausnahme der β-Fraktion — bei extremer Albumindepression.

Bei den Retothelsarkomen gelang es im allgemeinen nicht, den signifikanten Anstieg aller Globuline durch die Chemotherapie wesentlich aufzuhalten. Ebensowenig konnte bei den lymphoiden Retikulosen die signifikante Minderung der Albumine sowie der α- und β-Globuline zugunsten eines extremen γ-Anstiegs verhindert werden.

Die bereits vor Einleitung der Chemotherapie bei allen Hämoblastosen stark beschleunigte Blutsenkungsreaktion zeigte zwar präfinal einen weiteren Anstieg, erfuhr aber unter der Chemotherapie durchweg eine wesentliche vorübergehende Besserung. Ebenso ließ das Weltman-KB unter der Chemotherapie eine Besserung erkennen. Nur bei den Retothelsarkomen blieb der Mittelwert weiterhin stark links verschoben und bei den lymphoiden Retikulosen rechts verschoben. Die Mittelwerte der Mancke-Sommer-Reaktion lagen sowohl unter der Chemotherapie als auch präfinal an der unteren Normgrenze; lediglich bei den lymphoiden Retikulosen waren sie stärker pathologisch. Die Thromboplastinzeit besserte sich im allgemeinen unter der cytostatischen Therapie, fiel jedoch präfinal stärker ab, besonders bei den akuten Leukosen.

Tabelle 2. *Leberschädigung bei Hämoblastosen*

	Fallzahl	Interkurrente Hepatitis	Infiltrativer Leberschaden	Extrahepatischer Verschluß-Ikterus	Lebercirrhose	Hämolytischer Ikterus	Toxische Leberschädigung	in Prozent
Akute Leukose .	36					1	2	8
Chronische Myelose . . .	52	3	3	1		1		15
Chronische Lymphadenose	82	4	2		2	3	2	16
Lymphogranulomatose . . .	67	3	6	3			3	22
Retothelsarkom .	41	2		2	1			12
Lymphoide Retikulose. .	13							
Gesamtfallzahl .	291	12	11	6	3	5	7	15
In Prozent . . .	100	4,1	3,8	2	1	1,7	2,4	

II. Fälle mit dem Leitsymptom Ikterus. Unter den von uns untersuchten Hämoblastosen war in 12,3% eine Leberschädigung zu finden, die zumeist mit einem Ikterus einherging (Tabelle 2). Darüber hinaus war in 1,7% der Fälle ein hämolytischer Ikterus nachweisbar. Die Schwierigkeiten der Differenzierung leichter bis mittelschwerer Leberparenchymschäden liegen in den durch die Grundkrankheit bereits ver-

änderten Elektrophoresen und Serumlabilitätsreaktionen begründet[12, 19, 20, 45, 48]. Bei den Lymphogranulomatosen wird ein Ikterus in 3—25% der Fälle[39, 84], bei Leukämien in 5—30%[7, 38] beobachtet. Unter unseren 291 Hämoblastosen sahen wir eine interkurrente Hepatitis in 4,1%, einen intrahepatisch durch Infiltrationen bedingten Ikterus in 3,8%, einen extrahepatisch verursachten Verschlußikterus in 2%, Lebercirrhosen in 1% und toxische Leberschädigungen in 2,4% der Fälle.

1. Interkurrente Hepatitis. Das Auftreten interkurrenter Hepatitiden wird bei den Hämoblastosen durch die Vielzahl der Bluttransfusionen und -entnahmen zweifelsohne begünstigt. So wird die Häufigkeit des Auftretens homologer Serumhepatitiden nach Bluttransfusionen mit 4,5—12% angegeben[4, 9, 57, 78, 80]. Berichte über eine interkurrente Hepatitis bei Hämoblastosen sind selten[35, 36, 61, 71, 83]. Wir beobachteten sie jedoch in einer Häufigkeit zwischen 3—8%, allerdings nie bei akuten Leukosen. Die klinische Krankheitsdauer betrug 3—9 Wochen, die Serumbilirubinspiegel lagen im Durchschnitt bei 9 mg-%, die Cadmiumreaktion war selten, die Thymoltrübung hingegen häufig positiv. Die Mancke-Sommer-Reaktion wies Schwankungen zwischen 100 und 30 mg-% auf; das Weltmann-KB war häufig stark rechtsverbreitert. Die Thromboplastinzeit lag durchschnittlich bei 47%; der Serumeisenspiegel war deutlich erhöht.

In fünf unserer zwölf Fälle normalisierte sich die Leberfunktion nach Abklingen des Ikterus vollständig, so daß im Obduktionsbefund Residuen der Hepatitis nicht mehr nachweisbar waren. In zwei Fällen klang die Hepatitis klinisch und anatomisch vollständig ab, während jedoch die Serumlabilitätsreaktionen bis zum Tode pathologisch blieben. Bei fünf Fällen kam es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Leberfunktion: zwei Patienten zeigten verstärkt pathologische Serumlabilitätsreaktionen bei mäßiger Hyperbilirubinämie, Befunde, die sich zwanglos durch eine zunehmende Infiltration der Leber erklären ließen. Eine Verschlechterung der Hepatitis durch die Chemotherapie ergab sich möglicherweise bei drei Patienten, die im Coma hepaticum starben. Jedoch war der Krankheitsverlauf im ersten Fall durch eine kavernöse Tuberkulose mit PAS-Behandlung, im zweiten durch eine Pancytopenie und intensive Prednisolonbehandlung wesentlich mitbeeinflußt. Im dritten Fall erfolgte die cytostatische Therapie vermutlich im Inkubationsstadium einer Serumhepatitis. Wenn auch hier nur relativ geringe Dosen von TEM verordnet worden waren, so ist es doch möglich, daß hierdurch der fatale Ablauf der Hepatitis begünstigt wurde. Eine positive Beeinflussung der Grundkrankheit durch die interkurrente Hepatitis war in keinem Falle zu beobachten.

2. Infiltrative Leberschädigungen. Myeloische, lymphatische und granulomatöse chronische Erkrankungen gehen häufig mit Infiltration

der Leber einher[22], die dann zu mikromechanischen Leberschäden zu führen vermögen, im fortgeschrittenen Stadium nicht selten verbunden mit einem Ikterus[5, 14]. So ist es nicht verwunderlich, daß eine fortgeschrittene infiltrative Leberschädigung bei unseren Fällen in etwa einem Viertel aller Patienten mit Ikterus nachweisbar war. Wir sahen eine intrahepatisch, durch Infiltrationen ausgelöste Leberfunktionsstörung bei Lymphogranulomatosen in 9%, bei chronischen Myelosen in 6% und bei chronischen Lymphadenosen in etwa 2% der Fälle, jedoch nie bei akuten Leukosen, bei Retothelsarkomen oder lymphoiden Retikulosen. Dabei lagen die Serumbilirubinwerte um 1—2 mg-% (maximal bis 9,5 mg-%), die Serumlabilitätsreaktionen waren teils unauffällig (in vier Fällen), teils pathologisch (in sieben Fällen); fast stets jedoch fand sich ein veränderter Thromboplastinwert, durchschnittlich um 60%.

Unter der Chemotherapie ist eine Rückbildung der Leberinfiltrationen durchaus möglich[7, 92]. Andererseits wird ihre Entwicklung zu einer „granulomatösen Hepatopathie" (Kalk) oder zu einer „Pseudocirrhose" (Rössle) beschrieben. In sieben unserer Fälle besserten sich die Leberfunktionsproben und der Ikterus nach der Chemotherapie, während bei einer chronischen Lymphadenose der Ikterus bis zum Tode bestehenblieb und bei einer anderen nur eine flüchtige vorübergehende Minderung erzielt werden konnte. Bei zwei Lymphogranulomen war es infolge infiltrativen Wachstums im Bereich der Leberpforte zu einem cirrhotischen Umbau der Leber gekommen. Wie die Beobachtungen besonders bei Lymphogranulomatosen zeigen, kann durch die Chemotherapie nicht nur eine Rückbildung von Leber-, Milz- und Lymphknotenschwellungen erreicht werden, sondern auch eine Besserung der Serumlabilitätsreaktionen und darüber hinaus noch eine Rückbildung multipler intrahepatischer Granulome.

3. Extrahepatischer Verschlußikterus. Ein extrahepatischer, durch Metastasen in den Lymphknoten der Leberpforte verursachter Verschlußikterus[71] ist bei Hämoblastosen wesentlich seltener als der intrahepatische. Unter unseren Fällen fand sich fünfmal eine Kompression und Okklusion des Ductus choledochus und in einem Fall eine Verlegung des Gallenganges durch abgestoßene Schleimhautnekrosen. Dabei erreichte der Bilirubinspiegel des Serums 4—13 mg-%; die Serumlabilitätsreaktionen waren nur gering pathologisch. Eine wesentliche Beeinflussung durch die Chemotherapie, wie sie andernorts beschrieben wurde[4], war nicht zu erkennen. Nur in einem Fall gelang eine leichte Rückbildung des Ikterus und der pathologischen Serumlabilitätsreaktionen.

4. Lebercirrhosen. Nur in einem unserer drei Fälle von begleitender Laennecscher Lebercirrhose erfolgte eine intensive cytostatische Be-

handlung, die jedoch auf den Ablauf der Cirrhose ohne erkennbaren Einfluß blieb.

5. Hämolytischer Ikterus. Eine Verminderung der Resistenz und Lebensdauer der Erythrocyten ist bei Leukämien häufig, so daß eine differentialdiagnostische Klärung sekundärer hämolytischer Anämien zuweilen schwierig ist, insbesondere auch im Hinblick auf die beschränkte Verwertbarkeit des Coombs-Testes[7], der sich bei Hämoblastosen — insbesondere bei Erkrankungen des lymphatischen Systems — relativ häufig positiv findet[40–42]. Begleitende hämolytische Anämien infolge von Antikörpern werden bei Lymphadenosen in 10% der Fälle beobachtet[17], während sie bei chronischen Myelosen wesentlich seltener sind.

Wir beobachteten einen hämolytischen Ikterus bei drei chronischen Lymphadenosen sowie einer akuten und einer chronischen Myelose. Nur in zwei Fällen war der Coombs-Test positiv. Vier von fünf Fällen hatten vor dem Auftreten der Hämolyse zahlreiche Bluttransfusionen erhalten. Stets bestand eine mehr oder minder hochgradige leukämische Infiltration der Leber. Bei zwei Patienten trat der hämolytische Ikterus während des präfinalen septischen Krankheitsbildes auf, bei zwei anderen dürfte die hämolytische Krise letztlich den Krankheitsablauf beendet haben. Nur in einem Fall bestand der hämolytische Ikterus bereits vor der cytostatischen Therapie; er bildete sich unter der Chemotherapie mit der klinischen Remission vollständig zurück, um jedoch präfinal erneut aufzuflackern. In vier Fällen setzte der hämolytische Ikterus unter der cytostatischen Behandlung ein, und zwar in der Phase der beginnenden klinischen Remission. Dabei blieben die Serumlabilitätsreaktionen stets normal. Einzig war bei einer subakuten Myelose eine Verschlechterung der bereits vor Einleitung der Therapie stark pathologischen Serumlabilitätsproben zu beobachten.

6. Toxische Leberschädigungen. Eine sicherlich chemotherapeutisch begünstigte degenerative Leberparenchymschädigung sahen wir bei insgesamt sieben von 291 (= 2,4%) Hämoblastosen sowie weiterhin bei zwei von 120 cytostatisch angegangenen Carcinomen. Bei zweien dieser Fälle bestand gleichzeitig eine exacerbierte floride Tuberkulose mit intensiver hämatogener miliarer Streuung in die Leber:

Bei einer chronischen Lymphadenose entwickelte sich neben einer kavernösen Lungentuberkulose eine chronisch rezidivierende hypertrophische Hepatitis, für deren später rapiden Verlauf in Gestalt einer akuten Dystrophie neben der Lymphadenose die Tuberkulose selbst, die PAS-Behandlung (p-Aminosalicylsäure) und letztlich auch die cytostatische Therapie als beeinflussender Faktor angenommen werden kann. Retrospektiv war jedoch nicht zu entscheiden, welcher dieser Faktoren schließlich für das Leberparenchym entscheidend war.

Bei einer Paramyeloblastenleukämie fand sich eine chronische, akut exacerbierte Lymphknotentuberkulose mit ausgedehnten Verkäsungsherden und hämatogener miliarer Streuung in Leber, Milz und Knochenmark und nachfolgender diffuser toxischer Leberzellschädigung (Abb. 9). Erst präfinal — 1 Monat nach Abschluß einer cytostatischen Therapie (30 mg Methotrexate) — entwickelten sich pathologische Serumlabilitätsreaktionen und eine mäßige Hyperbilirubinämie. Die Patientin war jedoch außer mit Cytostatica über fast 4 Wochen mit 1470 mg Prednison

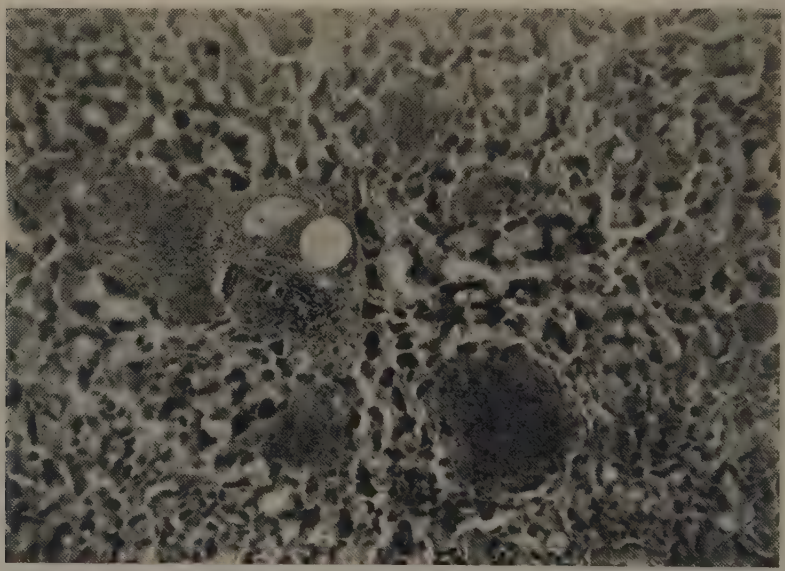

Abb. 9. Akute Paramyeloblastenleukose mit multiplen miliaren Tuberkulomen in der Leber bei fehlender cellulärer und bindegewebiger Abgrenzung. Kaum Langhanssche Riesenzellen. Verwaschene Nekrosegrenzen. Nekrobiosen der benachbarten Epithelien (HE, 125 ×)

behandelt worden. Es war naheliegend, die fehlende bindegewebige Reaktion auf die antiphlogistische, mit Unterdrückung mesenchymaler Reaktionen einhergehende Wirkung des Cortison zurückzuführen.

Ähnlich ausgedehnte Lebernekrosen sind für drei chronische Lymphadenosen auch nach Sulfonamiden beschrieben worden[59]. Unter unseren Fällen fanden sich drei weitere, bei denen es unter der kombinierten Therapie von Cytostatica, Corticosteroiden, multiplen Bluttransfusionen und Antibiotica zu einer toxischen hepatocellulären Leberparenchymschädigung mit präfinalem Ikterus gekommen war.

1. (12599/58): 23jährig, Lymphogranulomatose, die über 18 Monate lang mit insgesamt 21 g Endoxan* und 8,5 g Asta-B-612** behandelt worden war, ohne daß

* Endoxan-N,N-Bis-(β-chloräthyl)-N′,O-propylenphosphorsäureester-diamid.

** Asta-B612—N,N,O-Tris-(β-chloräthyl)-N′-(γ-oxy-n-propyl)-phosphorsäureester-diamid.

die Serumlabilitätsreaktionen sich auffällig veränderten. Zwei Wochen später kam der Patient zur stationären Aufnahme mit einer Pancytopenie, die sich unter Prednisolon (520 mg) besserte. Im weiteren Verlauf trat ein fortschreitender Ikterus auf, der als homologer Ikterus aufgefaßt wurde. Die Serumbilirubinwerte stiegen auf 11,8 mg-%, die Thromboplastinzeit fiel auf 18%, während die Serumlabilitätsreaktionen normal blieben. Unter zunehmender Somnolenz verstarb der Patient schließlich im Leberkoma.

2. (5520/56): 46jährig, akute Paramyeloblastenleukämie mit rezidivierend septischem Krankheitsbild. Nach einer kombinierten Therapie mit Cytostatica

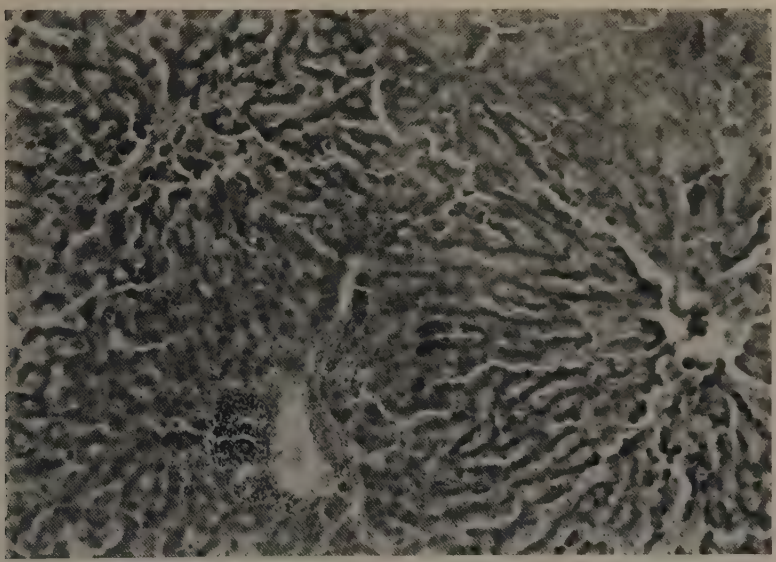

Abb. 10. Akute Paramyeloblastenleukose mit sequesterartiger verwaschener Nekrose eines Leberläppchens ohne Anzeichen einer cellulären oder bindegewebigen Abwehrreaktion. Weitstellung der Capillaren mit zentralen Nekrobiosen. Mäßige Rundzelleninfiltration der Glissonschen Felder (HE, 100 ×)

(10 mg Methotrexate und 2,3 g Purinethol) und Prednison (86 mg) kam es fina zu einer septischen Agranulocytose mit hämorrhagischer Colitis. Die Serum labilitätsreaktionen fanden sich wiederholt normal, jedoch entwickelte sich 3 Tage vor dem Tode eine Hyperbilirubinämie (7 mg-%). Die Obduktion zeigte multiple Nekroseherde in der Leber (Abb. 10), der Milz und den Lymphknoten.

3. (11991/58): 63jährig, β-Plasmocytom mit primär extremer Pancytopenie. Nach einer kombinierten Therapie mit 40 Bluttransfusionen, Lost-Phosphamidestern (2,3 g Asta-B-612; 3,4 g Endoxan) sowie Corticosteroiden (22 mg Prednison; 400 mg Methylprednisolon) kam es zunächst zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinbefindens und des Blutzellbildes. Unter Fortführung der Therapie mit Dexamethason (1 mg/die über 24 Tage) und Methylprednisolon (676 mg über 3 Monate) sowie Endoxan (2,3 g über 3 Wochen) und weiteren 18 Bluttransfusionen kam es zwar zu einer völligen Normalisierung des peripheren Hämoglobin- und Erythrocytengehaltes, jedoch blieben die extreme Leukopenie und Thrombopenie bestehen. Fünf Tage vor dem Tode trat eine Hyperbilirubinämie auf; die Blutgerinnungsfaktoren waren jetzt extrem pathologisch. Die Obduktion brachte

neben einer diffusen Plasmocytose einen schweren hepatocellulären Ikterus mit hochgradiger toxischer Leberparenchymverfettung und ausgedehnten Leberzellnekrosen (Abb. 11).

Diese vier Beobachtungen einer Leberschädigung nach längerer Corticosteroidbehandlung zeigten übereinstimmend eine diffuse Leberepitheldegeneration, teils mit intensiver Verfettung, teils mit multiplen Nekroseherden. Zugleich bestand jedoch in sämtlichen Fällen eine schwere Agranulocytose und in drei Fällen eine Thrombopenie und in

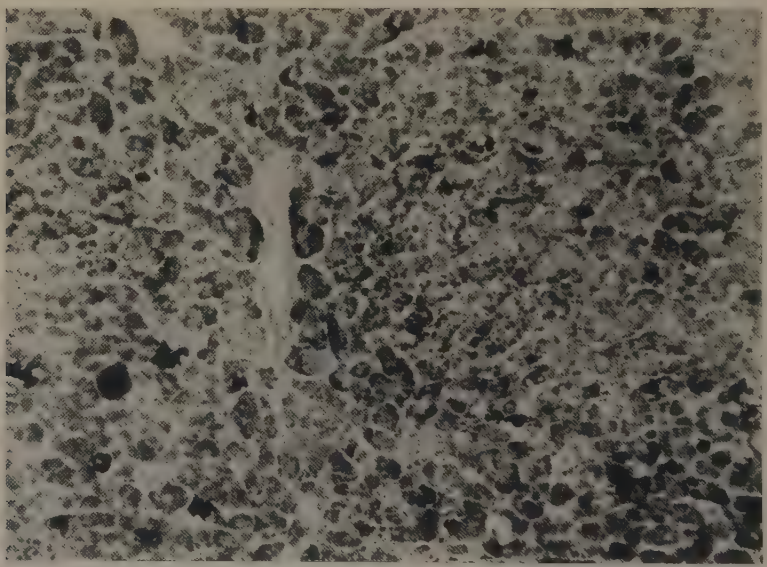

Abb. 11. Unregelmäßige, vorwiegend periphere Epithelnekrosen bei intensiver grob- und feintropfiger Verfettung bei einem β-Plasmocytom (Sudan, 140 ×)

zweien eine Anämie. Zum Ikterus kam es stets erst präfinal. Dieses Versagen der Leberfunktion war nur erklärbar aus einer Summation mehrerer schädigender Faktoren: Chronischer Sauerstoffmangel und Dys- bzw. Paraproteinämie dürften zu einer schleichenden Degeneration des Leberparenchyms geführt haben, das dann den Belastungen durch Cytostatica und Corticosteroiden nicht mehr gewachsen war. In allen Fällen war jedoch eine zusätzliche Schädigung des Parenchyms durch andere Faktoren, wie miliarer Tuberkulose, leukämischer Infiltrate, durch Sepsis und Coagulopathie wahrscheinlich. Ob die Therapie mit Cytostatica, wie sie mit kleinen Dosen über längere Zeit durchgeführt worden war, oder ob die Corticosteroidtherapie, die über eine längere Zeit mit mittelgroßen Dosen erfolgt war, letztlich für die Leberschädigung entscheidend wurde, war nicht sicher abgrenzbar.

Experimentell ließen sich schwere degenerative Organveränderungen mit Verfettung der Leberepithelien durch 15 mg/kg Cortison[18] erzielen.

Auch klinisch sind zentrale Leberepithelnekrosen mit akuter Leberinsuffizienz im Verlauf der kombinierten Chemotherapie mit Cytostatica und Corticosteroiden bei einem Plasmocytom[37] wie auch bei vier akuten Leukosen[61] bekannt geworden. Da die cytostatische Therapie in unseren Fällen durchweg nur in relativ schwacher Dosierung durchgeführt worden war, erschien es zwingend, der Corticosteroidtherapie die Rolle eines den rapiden Verlauf der Leberschädigung wesentlich mitentscheidenden Faktor zuzuerkennen[28].

Aber auch bei Anwendung von Cytostatica allein ließen sich Schädigungen des Leberparenchyms experimentell erzeugen[56], vorwiegend in Gestalt zentraler und peripherer Läppchennekrosen[15, 69, 88]. In der klinischen Dosierung führten Cytostatica gewöhnlich nicht zu einer Leberzellschädigung[7, 29, 30, 34, 86], selbst bei interkurrenten Hepatitiden [36, 83]. Doch sind vereinzelt Leberschädigungen beschrieben worden, so für Urethan[62, 66, 75, 76], für Sanamycin[16, 65], für Chlorambucil[55], für Bayer- E39[53], TEM[63], Diamidinen[32] und Purinethol[61]. Histologisch handelte es sich dabei um zentrale Leberepithelverfettungen[53] oder multiple zentrale Leberepithelnekrosen[61–63, 76]. Wir selbst sahen bei zwei Lymphogranulomatosen und bei zwei von 120 cytostatisch behandelten Carcinosen eine anscheinend chemotherapeutisch begünstigte Leberparenchymschädigung; dabei hatten ausgedehnte, vorwiegend zentral gelegene Epithelnekrosen letztlich zu einer akut bis subakut verlaufenen Leberdystrophie geführt. Diese unterschied sich vom üblichen Verlauf durch den weitgehenden Mangel cellulärer Abwehrreaktionen und reparativer oder regenerativer Vorgänge. Pseudotubuli und reaktive Bindegewebswucherungen fehlten vollständig. In einem Fall fanden sich ausgedehnte intrahepatische Hämorrhagien. In drei Fällen bestand zugleich eine Pancytopenie und in zweien ein septisches Krankheitsbild. Der Tod erfolgte 1—3 Wochen nach Ikterusbeginn.

4. (2524/56): 58jährig, generalisierte Lymphogranulomatose mit zunächst normalen Serumlabilitätswerten. Die wegen einer erheblichen Hepatomegalie durchgeführte Laparoskopie ergab teils grobknotige, teils landkartenartige intrahepatische Granulome. Histologisch fand sich eine interstitielle Hepatitis mit grobtropfiger Verfettung, fleckigen Leberepithelnekrosen sowie geringen extra- und intralobulären Rundzellinfiltrationen. Etwa 5 Wochen nach Abschluß einer cytostatischen Therapie (280 mg Bayer-E 39) ergaben sich extrem pathologische Serumlabilitätsreaktionen. Die Patientin verstarb am 1. Tage nach Ikterusbeginn im Coma hepaticum. Die Obduktion zeigte eine akute Leberdystrophie auf Grund einer subfinalen toxischen Leberparenchymschädigung mit zahlreichen hämorrhagischen Leberepithelnekrosen.

5. (6237/53): 29jährig, abdominelle Lymphogranulomatose, bei der es im Anschluß an eine Therapie mit Arsen und Sanamycin (8 mg in 3 Wochen) zu einer extremen Panmyelopathie gekommen war. Ohne wesentliche Verschiebungen der Serumlabilitätsreaktionen entwickelte sich bald ein massiver Ikterus (bis 13,2 mg-%), der 3 Wochen später zum Tode im Coma hepaticum führte. Die Obduktion ergab,

eine hepatolienale Lymphogranulomatose mit multiplen, teilweise fibrös vernarbten Granulomen. Das Leberparenchym war im Sinne einer akuten Leberdystrophie verändert.

6. (7735/58): 15jährig, Seminom. Nach Semicastratio, einer intensiven Röntgenbestrahlung (7000 r), einer cytostatischer Therapie (15,5 g Endoxan in 11 Monaten) sowie wiederholten Bluttransfusionen entwickelte sich 4 Wochen vor dem Tode ein Ikterus bei normalen Serumlabilitätsreaktionen, aber pathologischer Thromboplastinzeit (40%). Im peripheren Blut bestand nur eine mäßige Anämie, Leukopenie und Thrombopenie. Die Obduktion ergab neben einzelnen kleinen

Abb. 12. Akute Leberdystrophie mit ausgedehnten zentralen Epithelnekrosen und -nekrobiosen und Kollaps des zentralen Läppchengefüges bei einem metastasierenden Seminom (HE, 100 ×)

Carcinommetastasen als Ursache des Ikterus eine massive Leberparenchymschädigung im Sinne einer akuten gelben Dystrophie mit ausgedehnten, vorwiegend zentralen Läppchennekrosen, jedoch ohne entzündliche Zellreaktionen und ohne Anzeichen einer Regeneration (Abb. 12).

7. (8765/58): 64jährig, metastasierendes Mammacarcinom, das zunächst einer Röntgenbestrahlung und dann einer Hypophysektomie mittels ^{198}Au-Implantation unterzogen wurde. Nach einer Therapie mit Endoxan (9,7 g in 3 Monaten) blieben die Serumlabilitätsreaktionen und Gerinnungsfaktoren normal. Zwei Wochen später kam es zu einer purulenten Meningitis, an der die Patientin 5 Tage später verstarb. Gleichzeitig mit dem hochfieberhaften Krankheitsbild entwickelte sich eine Hyperbilirubinämie (3,8 mg-%) und im peripheren Blut eine Pancytopenie. Die Obduktion erbrachte neben der Carcinose eine finale akute gelbe Leberdystrophie mit nahezu vollständiger Nekrose des Leberparenchyms und allgemeinem schwerem Ikterus (Abb. 13).

Unsere Untersuchungen zeigen, daß Leberparenchymschäden durch Cytostatica bei der üblichen klinischen Dosierung im allgemeinen nicht zu erwarten sind, selbst wenn diese bis an die Agranulocytose heran-

geführt wird. Hierzu bedarf es vielmehr einer anhaltenden intensiven Vorschädigung des Leberepithels wie auch der Capillarepithelien zugleich, wobei mikromechanische Durchblutungsstörungen bei multiplen Metastasen, chronischer Sauerstoffmangel, die anhaltende Begleitanämie, bakteriotoxische Epithelschäden bei Miliartuberkulose oder Sepsis, sowie Dys- oder Paraproteinämien, Coagulopathien und thrombopenische Hämorrhagien in gleicher Weise bedeutsam sind. Unter dieser Voraus-

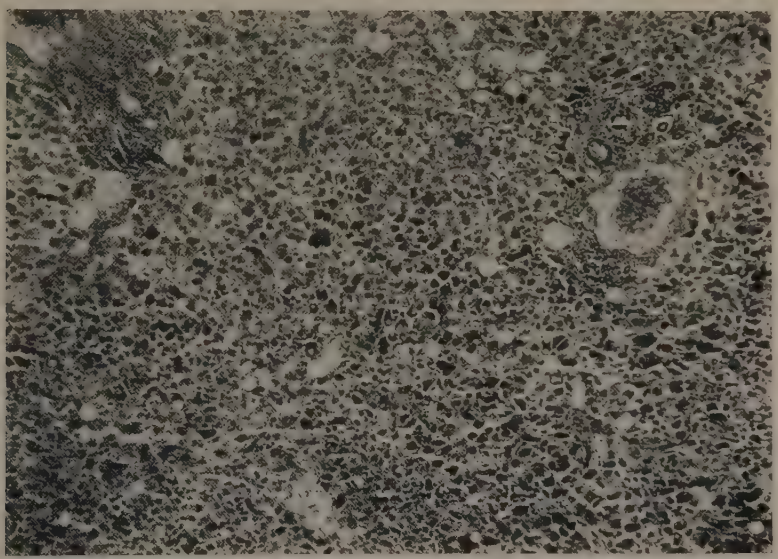

Abb. 13. Metastasierendes Mammacarcinom mit schwerster Dissoziation des Leberparenchyms bei mäßiger großtropfiger Verfettung. Ausgedehnte Nekrosen und Nekrobiosen der Leberepithelien unter Verlust der Gewebsstruktur. Außer einer rundzelligen Infiltration in den Glissonschen Feldern finden sich keine wesentlichen reaktiven oder reparativen Vorgänge (HE, 100 ×)

setzung vermag die Chemotherapie mit Cytostatica auf Grund ihrer Fähigkeit zur Unterdrückung der bindegewebigen und cellulären Abwehrreaktionen wie auch der reparativen und regenerativen Vorgänge die Bedeutung eines für den Ablauf der Leberschädigung richtunggebenden Faktors zu erlangen. Dann können multiple miliare, septische oder tuberkulöse Streuungen in der Leber zu ungewöhnlich ausgedehnten Gewebsuntergängen führen und interkurrente Hepatitiden zu akuten Dystrophien. Hingegen ließen die von uns beobachteten 17 Fälle, bei denen der Ikterus durch eine intra- oder extrahepatische Metastasierung oder durch leukämische Infiltrate zu erklären war, in keinem Fall eine zusätzliche Schädigung des Leberparenchyms durch die cytostatische Therapie erkennen; vielmehr war in der Mehrzahl der Fälle eine Rückbildung der Lebersymptomatik zu beobachten.

Zur Beurteilung einer Leberparenchymschädigung lassen sich die Serumlabilitätsreaktionen nur beschränkt verwerten, da sie — insbesondere beim Plasmocytom, bei der lymphoiden Retikulose sowie der Lymphogranulomatose — bereits durch das Grundleiden wesentlich bestimmt werden. Wichtigstes Leitsymptom für eine Leberschädigung bleibt im wesentlichen der Ikterus. Darüber hinaus erlauben auch Veränderungen der Blutgerinnungsfaktoren wertvolle Rückschlüsse. Eine entscheidende differentialdiagnostische Klärung ist jedoch meist nur mit Hilfe der Laparoskopie und Leberbiopsie möglich. Sie gewinnt insofern eine grundsätzliche Bedeutung, als bei floriden degenerativen Leberparenchymschäden — insbesondere, wenn sie mit einer Epithelverfettung einhergehen — oder bei begleitenden Miliartuberkulosen eine cytostatische Behandlung vermieden werden sollte, wohingegen sie bei intra- und extrahepatischen Infiltrationen, sofern diese nicht von einer wesentlichen Leberparenchymschädigung begleitet sind, durchaus indiziert ist. Eine direkte Abhängigkeit der beobachteten Leberparenchymschäden von bestimmten Cytostatica oder der Höhe der Dosierung konnten wir nicht erkennen.

Zusammenfassung

Zur Erfassung von Leberschädigungen unter der Chemotherapie mit Cytostatica wurden vergleichende klinische, morphologische und blutchemische Untersuchungen bei 291 Hämoblastosen angestellt.

Verlaufskontrollen der Serumlabilitätsreaktionen und der Thromboplastinzeit vor und unter der Chemotherapie sowie präfinal ließen eine der klinischen Remission parallel gehende Rückbildungstendenz primär pathologischer Befunde erkennen.

Bei 15% der Hämoblastosen kam es zum Ikterus, der in 5,8% durch Infiltrationen bzw. Metastasen, in 4,1% durch interkurrente epidemische Hepatitiden und in 1% durch Lebercirrhosen sowie in 1,7% durch Hämolyse bedingt war. Toxische Leberparenchymschäden durch Cytostatica traten in 2,4% der Fälle auf, jedoch nur unter dem gleichzeitigen Einfluß weiterer schädigender Faktoren, wie multipler Mikrometastasen, miliarer Tuberkulome, chronischem Sauerstoffmangel, Paraproteinämie, Pancytopenie oder Sepsis. Eine stärkere Gefährdung zeigte sich jedoch bei der Kombination von Cytostatica mit Corticosteroiden auf Grund der potenzierten Unterbindung der cellulären und mesenchymalen Abwehrreaktionen.

Beim Auftreten eines Ikterus gewinnt die laparoskopische und leberbioptische Diagnostik entscheidende Bedeutung insofern, als bei interstitiellen infiltrativen Prozessen oder bei intra- und extrahepatischen Metastasen die Anwendung der Cytostatica durchaus indiziert ist, während sie bei degenerativen Leberepithelschäden wie auch bei Miliartuberkulose vermieden werden sollte.

Literatur

[1] Alder, A., u. F. Zbinden: Zur Therapie des Lymphogranuloms. Schweiz. med. Wschr. **83**, 924 (1953).

[2] Arends, T., E. V. Coonrad and R. W. Rundless: Serum proteins in Hodgkin's disease and malignant lympoma. Amer. J. Med. **16**, 833 (1954).

[3] Barbagallo-Sangiorgi, G., u. A. Cajozzo: Untersuchungen über bestimmte Merkmale der Knochenmarksplasmazellen in Zusammenhang mit deren Eiweißproduktion. (ital.) Boll. Soc. ital. Pat. **3**, 77 (1953).

[4] Beckmann, K.: In v. Bergmann, Frey, Schwiegk, Handbuch der inneren Medizin, Bd. III/2, S. 888. Berlin: Springer 1953.

[5] Benda, L.: In H. A. Kühn, Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten. 4. Freiburger Symposion, S. 146. Berlin: Springer 1957.

[6] Beyreder, J., u. H. Rettenbacher-Däuber: Die Serumproteine bei Erkrankungen des lymphatischen Apparates. Wien. Z. inn. Med. **34**, 323 (1953).

[7] Bock, H. E., R. Gross, K. Lambers u. G. Wulf: Leukämie und Leber. Medizinische **29/30**, 1325 (1959).

[8] Brem, T. H., u. M. E. Morton: Deffective serum gamma globulin formation. Ann. intern. Med. **43**, 465 (1955).

[9] Brightnan, I. J., and R. F. Korns: Homologous serum jaundice in recipients of pooled plasma. J. Amer. med. Ass. **135**, 268 (1947).

[10] Brown, R. K., J. T. Read, B. K. Wiseman and W. G. France: The electrophoretic analysis of serum-proteins of the blood dyscrasias. J. Lab. clin. Med. **33**, 1523 (1948).

[11] Brüchel, K. W., P. Neuffer u. F. H. Franken: Globulin-Mangelsyndrome und humorale Abwehr unter besonderer Berücksichtigung der A-Gamma-Globulinämie. Klin. Wschr. **34**, 304 (1956).

[12] Büchner, F.: Die posthepatitischen Narbenprozesse. In H. A. Kühn, Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten. 4. Freiburger Symposion, S. 124. Berlin: Springer 1957.

[13] Capone, M., A. Rossi-Espagnet e P. Ruggeri: Policlinico, Sez. prat. **62**, 1125 (1955).

[14] Coranini, L.: Lymphogranulom. Beitr. path. Anat. **1928**, 80.

[15] Clarke, D. A., F. S. Phillips, S. S. Sternberg, C. C. Stock, G. B. Elion and G. H. Hitchings: 6-Mercaptopurine: effects in mouse sarcom and in normal animals. Cancer Res. **13**, 593 (1953).

[16] Croigat, P.: Essais thèrapeutiques concernant l'actinimycine C. Presse méd. **62**, 738 (1954).

[17] Dameshek, W., and F. Gunz: Leukemia. New York.: Grune & Stratton 1958.

[18] Dontenwill, W., W. Hilscher u. H. Frank: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Behandlung hoher Dosen Cortison und ACTH. Klin. Wschr. **33**, 725 (1955).

[19] Emmrich, R.: Das Bluteiweißbild, Heft 30. Stuttgart: Ferdinand Enke 1952.

[20] —— Plasmaeiweißkörper und Serumlabilitätsreaktionen in der Leberdiagnostik. In H. A. Kühn, Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten. 4. Freiburger Symposion, S. 77. Berlin: Springer 1957.

[21] ——, u. E. Perlick: Zytomorphologische Veränderungen des Knochenmarks und Veränderungen des Bluteiweißbildes bei Retikulosen. Z. ges. inn. Med. 8, 401 (1953).

[22] Fresen, O.: Über extramedulläre Ausbreitung und Erscheinungsformen der Myelosen. Ärztl. Forsch. **9**, 451 (1955).

[23] Gerhartz, H.: Cytostatica und ihre Wirkung auf Hämopoese, Hämoblastosen und Geschwülste. Habil.-Schr. Berlin 1958.

[24] —— Die cytostatische Therapie und ihre Grenzen. Wissen u. Praxis **7**, 12 (1959).

[25] Gerhartz, H.: Die Chemotherapie der Hämoblastosen. Berl. Med. **1959**, 27.
[26] — Die Chemotherapie der Hämoblastosen. Ärztl. Wschr. **14**, 255 (1959).
[27] — Vergleichende Testung von Cytostatica am peripheren Blut und Knochenmark der Ratte. Blut **5**, 360 (1959).
[28] — Die Corticosteroidtherapie der Hämoblastosen. Ärztl. Wschr. **15**, 7 (1960).
[29] — Hepatotoxische Nebenwirkungen unter cytostatischer Therapie. Arzneimittel-Forsch. **11**, 191 (1961).
[30] — D. Algenstaedt u. I. Kessel: Grundlagen zur Chemotherapie mit Endoxan. Internist **1960**, 278.
[31] —, u. M. Kessel: Eiweißchemische Verlaufsuntersuchungen bei Hämoblastosen. Dtsch. Arch. klin. Med. **202**, 347 (1955).
[32] —, u. H. Koch: Störungen des Kohlehydratstoffwechsels als Folge der Diamidinbehandlung des Plasmocytoms. Dtsch. Arch. klin. Med. **201**, 249 (1954).
[33] Gleiss, J., u. K. Hinsberg: Zur fraktionierten colorimetrischen Bestimmung der Serumproteine im klinischen Laboratorium. Z. ges. exp. Med. **116**, 599 (1951).
[34] Gross, R., u. H. E. Bock: Die Chemotherapie der Tumorleiden. Klin. d. Gegenw. **5**, 235 (1957).
[35] Harrington, W. J., and W. C. Moloney: Treatment of multiple myeloma with Urethan. Cancer (Philad.) **3**, 253 (1950).
[36] Harris, W. M.: Use of nitrogen mustard during acute hepatitis. J. Amer. med. Ass. **152**, 400 (1953).
[37] Hazlett, B. E., H. E. Taylor and D. M. Whitelaw: Fulminating hepatic necrosis in a patient with multiple myeloma treated with urethan. Blood **10**, 1 (1955).
[38] Heilmeyer, L., G. Mössner u. K. Hess: Die lymphatische Leukämie. Klin. Wschr. **37**, 790 (1959).
[39] — — — u. W. Huntstein: Die Lymphogranulomatose. Dtsch. med. Wschr. **26**, 1046 (1957).
[40] Hennemann, H. H., J. Falck u. K. E. Gillert: Hämolytisches Syndrom mit positivem Coombstest bei einer Lymphadenose und einem Plasmocytom. Z. ges. inn. Med. **8**, 321 (1953).
[41] —, u. K. E. Gillert: Serumlabilitätsproben und elektrophoretische Untersuchungen bei Erkrankungen mit positivem Coombstest. Dtsch. Arch. klin. Med. **201**, 158 (1954).
[42] —, u. H. W. Rathenow: Das elektrophoretische Serumeiweißbild bei Leukämien. Z. ges. inn. Med. **10**, 616 (1955).
[43] Heuchel, G., u. H. Eitner: Über besondere Bluteiweißbefunde bei Retothelsarcomatose. Acta haemat. (Basel) **12**, 27 (1954).
[44] —, u. D. Jorke: Vergleichende Serumeiweißuntersuchungen bei Tumoren und tumorartigen Erkrankungen des lymphatischen Systems. Z. Krebsforsch. **61**, 415 (1957).
[45] — — Über besondere Serumeiweißbefunde bei der ausheilenden Hepatitis epidemica. In H. A. Kühn, Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten. 4. Freiburger Symposion, S. 86. Berlin: Springer 1957.
[46] Jasinski, B., u. O. Roth: Die chronische und akute Myelose. Helv. med. Acta **12**, 59 (1945).
[47] Jim, R. T. S., and E. H. Reinhard: Agammaglobulinemia and chronic lymphocytic leucemia. Ann. intern. Med. **44**, 790 (1956).
[48] Kalk, H.: Bioptische Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung zwischen Struktur und Funktion. In H. A. Kühn, Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten. 4. Freiburger Symposion, S. 130. Berlin: Springer 1957.

[49] Kanzow, U.: Elektrophoretische Serumeiweißuntersuchungen bei Leukämien. Ärztl. Wschr. 8, 30 (1953).
[50] Kessel, M., u. I. Kessel: Elektrophoretische Verlaufsuntersuchungen bei Tumoren. Z. klin. Med. **151**, 526 (1954).
[51] Knedel, M.: Diskussionsbemerkung zu H. Kalk, Bioptische Diagnostik. In H. A. Kühn, Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten. 4. Freiburger Symposion, S. 149. Berlin: Springer 1957.
[52] Kienle, F., u. F. Knüchel: Über die Leberfunktion bei Lungentuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **74**, 499 (1949).
[53] Kleinfelder, H., E. Gebert u. P. Reisert: Zur Behandlung von Tumoren und Hämoblastosen mit Äthyleniminochinon. Dtsch. med. Wschr. **11**, 413 (1958).
[54] Kölbl, H., u. A. Rosenkranz: Ein Beitrag zur ACTH-Behandlung der Leukämie. Klin. Med. (Wien) **7**, 20 (1952).
[55] Koler, R. D., and A. L. Forsgren: Hepatotoxicity due to chlorambucil. J. Amer. Med. **167**, 316 (1958).
[56] Landing, B. H.: Symptomatic pathological effects of nitrogen mustard on regenerating rat liver. Cancer (Philad.) **2**, 1067 (1949).
[57] Lehane, D., C. M. S. Kwantes, M. G. Upward and D. R. Thomson: Homologous serum jaundice. Brit. med. J. **1949**, No 4672, 572.
[58] Leibetseder, F., F. Hugentobler, C. Wunderly u. F. Wuhrmann: Untersuchungen über die Serumlipoide und -proteine. Wien. Z. inn. Med. **32**, 1 (1951).
[59] Lodge, K. V., and A. S. Woodcock: Widespreat acute necrosis of the liver following sulfonamide therapy in the patients with leukemia. Amer. J. Path. **30**, 361 (1954).
[60] Lührs, W., M. Lindemann u. H. Arlt: Serumeiweißbild, Labilitätsreaktionen des Blutes und Carcinom. Dtsch. Gesundh.-Wes. **7**, 745 (1952).
[61] McJlivanie, S. K., and J. D. McCarthy: Hepatitis in association with prolonged 6-mercaptopurine therapy. Blood **14**, 80 (1959).
[62] Meacham, G. C., and F. W. Tillotson: Liver damage after prolonged urethan therapy. Amer. J. clin. Path. **22**, 22 (1952).
[63] Meyer, L. M.: Conference on triethylene melanine. Acta haemat. (Basel) **8**, 116 (1952).
[64] Mihland, G., et T. P. Doret: Effect de la cortisone sur l'imination urinaire des acides aminées. Schweiz. med. Wschr. **81**, 953 (1951).
[65] Nitsch, W., u. K. Thein: Beitrag zur Behandlung der Lymphogranulomatose mit Sanamycin. Ther. d. Gegenw. **94**, 49 (1955).
[66] Ohler, R. L., J. D. Houghton and W. C. Monoley: Urethan toxicity. New Engl. J. Med. **243**, 984 (1950).
[67] Osten, W., u. L. Zademack: Klinische Erfahrungen mit Sanamycin bei Lymphogranulomatose. Medizinische **18**, 687 (1955).
[68] Petermann, M. L., D. A. Karnofsky and K. R. Hogness: Electrophoretic studies on the plasma proteins of patients with neoplastic disease. Cancer (Philad.) **1**, 109 (1948).
[69] Phillips, F. S., S. S. Sternberg, D. S. Clarke and G. H. Hitchings: Effect of 6-mercaptopurine in mammals. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. **1**, 42 (1953).
[70] Powers, E. L., and J. H. Pomery: Comparisons of the biological effects of ionizing radiations and certain alkylating agents in cell systems. Ann. N.Y. Acad. Sci. **68**, 702 (1958).
[71] Remmele, W.: Das Bluteiweißbild bei Leukämien und Erkrankungen des lymphatischen Systems. Blut **3**, 86 (1957).
[72] Riva, G.: Das Serumeiweißbild. Bern: Huber 1957.

[73] Rössle, R.: In Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. V/1, S. 484. Berlin: Springer 1930.
[74] Rottino, M. D., D. Suchoff and G. K. Stern: Electrophoretic study of the blood serum from lymphogranulomatous patients. J. Lab. clin. Med. **33**, 624 (1948).
[75] Rundless, R. W., E. V. Coonrad and T. Arends: Serumproteins in leucemia. Amer. J. Med. **16**, 842 (1954).
[76] — L. Dillon and E. S. Dillon: Multiple myeloma. J. clin. Invest. **29**, 1243 (1950).
[77] Scheiffarth, F., G. Berg u. T. Schicker: Das Verhalten der Serumproteinfraktionen bei akuten Leukämien. Dtsch. Arch. klin. Med. **202**, 692 (1956).
[78] Spurling, N., J. Shone and J. Vaugham: The incidence, incubation period and symtpomatology of homologous serum jaundice. Brit. med. J. **1946**, 409.
[79] Stein, F.: Betrachtungen zum Problem der Hyperplasie und der Neoplasie bei den Retikulosen. Virchows Arch. path. Anat. **329**, 732 (1957).
[80] Störmer, A.: Infektionskrankheiten im Lichte der Kriegserfahrungen. Med. Klin. **41**, 309 (1946).
[81] Tischendorf, W., u. F. Hartmann: Zur Dysproteinämie bei reaktiven und blastomatösen Blutkrankheiten. Acta haemat. (Basel) **6**, 140 (1951).
[82] Uram, H., B. Fisher and E. R. Fisher: The hepatotoxic effect of nitrogen mustard after direct intraportal injection. Cancer (Philad.) **9**, 144 (1956).
[83] Vogelsang, K. H., u. A. Többen: Ein Beitrag zur Prognose und Therapie der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie **101**, 77 (1956).
[84] Wall, R. L.: The use of serum protein electrophoresis in clinical medicine. A.M.A. Arch. intern. Med. **102**, 618 (1958).
[85] Walsh, I. R., P. T. Pratt, W. E. Graham u. H. J. Zimmermann: Treatment of leukemia and lymphomata with TEM. Acta haemat. (Basel) **11**, 329 (1954).
[86] Wiedemann, E.: Elektrophorese-Versuche am Serum. Schweiz. med. Wschr. **75**, 229 (1945).
[87] Wildhack, R.: Die Bedeutung des elektrophoretischen Serumeiweißbildes für die Lymphogranulomatose. Münch. med. Wschr. **97**, 662 (1955).
[88] — Serumeiweißveränderungen bei der Lymphogranulomatose. Dtsch. med. Wschr. **23**, 921 (1957).
[89] Wuhrmann, F., u. Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel: Benno Schwabe & Co. 1957.
[90] Wuhrmann, F., Ch. Wunderly u. P. de Nicola: Über Bluteiweißuntersuchungen bei 200 Krankheitsfällen von Gamma-Hyperglobulinämie und ihre klinische Bedeutung. Z. klin. Med. **147**, 73 (1950).
[91] Young, E. G., and R. V. Webber: On the origin of human proteins elektrophoretic analysis in selected pathological scales. Canad. J. med. Sci. **31**, 45 (1953).
[92] Zimmermann, H. J.: The effect of the nitrogen mustard on liver function and structure in patients with neoplastic disease. J. Lab. clin. Med. **40**, 387 (1952).

Dr. Paul Georg Staeuber,
Hämatologische Abt. der I. Medizinischen Klinik
der Freien Universität Berlin

Lebenslauf

Ich, Paul Georg Staeuber, wurde am 30. 7. 1935 in Seelow als Sohn des Bäckermeisters Paul Staeuber und seiner Ehefrau Johanna geboren. Von 1941 bis 1948 besuchte ich die Grundschule in meinem Heimatort und anschließend den sprachlichen Zweig der Oberschule in Frankfurt/Oder, an der ich auch am 14. 6. 1953 das Abitur ablegte. Nach dem Besuch des 13. Schuljahres in West-Berlin unterzog ich mich der Anerkennungsprüfung für das Ostabitur am 18. 8. 1955. Mein medizinisches Studium begann ich im Wintersemester 1955/56 an der Freien Universität Berlin; das Physikum absolvierte ich am 7. 3. 1958 mit der Note „gut". Im Sommersemester 1958 und im Wintersemester 1958/59 studierte ich an der Universität Freiburg, um im Sommersemester 1959 nach Berlin zurückzukehren. Nach dem Studium von sechs klinischen Semestern habe ich am 29. 9. 1961 das medizinische Staatsexamen beendet.